

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年2月5日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/010961 A1(51) 国際特許分類: A61K 7/16, 7/30,
31/047, 6/00, A61P 1/02, A61C 13/23

(21) 国際出願番号: PCT/JP2002/007668

(22) 国際出願日: 2002年7月29日 (29.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 阪本
薬品工業株式会社 (SAKAMOTO YAKUHIN KOGYO
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0047 大阪府 大阪市 中央区
淡路町 1丁目 2番 6号 Osaka (JP).

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 日野 悟男 (HINO, Yasuo) [JP/JP]; 〒565-0851
大阪府 吹田市 千里山西 6丁目 16-3 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 奥田 成夫
(OKUDA, Shigeo) [JP/JP]; 〒595-0075 大阪府 泉大津
市 臨海町 1丁目 20番 阪本薬品工業株式会社研究
所内 Osaka (JP). 大嶋 悟士 (OSHIMA, Satoshi) [JP/JP];
〒595-0075 大阪府 泉大津市 臨海町 1丁目 20番 阪
本薬品工業株式会社研究所内 Osaka (JP).(74) 代理人: 野中 誠一, 外(NONAKA, Seichi et al.); 〒
541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町 3丁目 3番 3号
Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ORAL HUMECTANTS

(54) 発明の名称: 口腔湿潤剤

(57) Abstract: An oral humectant and an oral humectant for dentures which can maintain humectation in the mouth and denture stability to thereby mitigate the symptom of oral xerosis and which comprises a safe polymer composition easy to use. The oral humectants comprise a polymer composition comprising a pharmaceutically acceptable water-soluble polymer, a pharmaceutically acceptable polyhydric alcohol, and water and/or an artificial saliva.

(57) 要約: 口腔内の湿潤性と義歯の安定性を保つことにより、口腔乾燥症の症状を緩和することができ、かつ安全で使用性のよい高分子組成物からなる口腔湿潤剤及び義歯用口腔湿潤剤を提供する。本発明の口腔湿潤剤は、薬学的に認可されている水溶性高分子と、薬学的に認可されている多価アルコールと、水および/または人工唾液とを含む高分子組成物から構成される。

WO 2004/010961 A1

明 細 書

口腔湿潤剤

5

技 術 分 野

本発明は、口腔内に適用される湿潤剤製剤に関するものであり、さらに詳しくは口腔乾燥症の症状を緩和することができ、かつ安全で使用性の良い高分子組成物からなる口腔湿潤剤及び義歯用口腔湿潤剤を提供するものである。

10

背 景 技 術

口腔内は唾液によって湿潤性が保たれているが、何らかの原因で唾液の減少が起こると湿潤性はなくなり乾燥状態となる。長期に乾燥状態が持続すると口腔乾燥症とよばれるさまざまな症状や機能の障害が起こる。かかる口腔乾燥症の原因としては、唾液線の器質的変化を起こす各種疾患、全身性疾患に伴う唾液線の病

15

気、放射線治療による唾液線細胞の破壊、H I V感染、加齢による分泌機能の低下、各種薬剤の服用による影響、更には複雑な社会生活条件に対する精神的な疲労や不調等を挙げることができる。高齢者においては、口腔乾燥は日常的に見られる徴候であり、これらは加齢による唾液線の退行性変化と考えられている。

20

また、唾液の分泌不足は総入れ歯にとっても影響があり、義歯の吸着が悪くなるなどの問題を起こす。通常、義歯と口腔粘膜の間には唾液の薄い膜が存在し、陰圧状態を保つことにより義歯を維持し、また、義歯との間で潤滑油の役目も行なっている。適合の良い義歯であっても粘膜が乾燥した状態だと義歯の吸着が悪くなり、口腔粘膜と擦れることにより痛みや褥瘡を作ることがある。

25

口腔乾燥症が起こると、単に口腔乾燥感を覚えるだけでなく、口内灼熱感、疼痛、舌痛、味覚異常、口腔粘膜の炎症、潰瘍形成、舌や口角の亀裂、その他咀嚼、嚥下、会話の困難など日常生活上極めて多くの、かつ重大な苦痛を惹起することになり、これらに対する適切な対応が強く要望されている。

現在、これらの症状に対する治療法、症状軽減法としては、人工唾液や含嗽剤

などがあるが、これらは一時的な口腔内の湿潤をもたらすに過ぎない。また、パロチンやセファランチン、各種の漢方薬も試みられているが、好ましくない副作用が認められたり、十分な効果が得られないなど未だその治療法が確立されるに至っていない。

- 5 一方、義歯の固定、安定化を目的とした、いわゆる入れ歯安定剤はさまざまなものが市販されており、このような市販の入れ歯安定剤としては、主として酢酸ビニル樹脂等の疎水性のガム状合成高分子物質が使用されている。これらは長時間口腔内での義歯の安定化を目的としたものであるため、水に不溶で口腔内の湿潤性は期待できず、可塑剤の溶出など安全性にも不安があった。また、安全性の
- 10 高い天然由来の水溶性物質についても検討されたが、微少水分の吸収が遅く、不均一となる親水性高分子物質であるため使い心地が悪く、固化によって使用後の洗浄に手間がかかるなどの欠点より、現在ではあまり使用されていない。

本発明の目的は、こうした従来の欠点を解消し、口腔内の湿潤性と義歯の安定性を保つことにより、これら口腔乾燥症の症状を緩和することができ、かつ安全

15 で使用性の良い高分子組成物からなる口腔湿潤剤及び義歯用口腔湿潤剤を提供することにある。

発 明 の 開 示

本発明者は、上記目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、特定の水溶性高分子と、多価アルコールと、水および／または人工唾液とを含有する高分子組成物が、口腔湿潤剤としても義歯用口腔湿潤剤としても本発明の目的に適合する効果を発揮することを見出し、本発明を完成した。

20

すなわち、本発明の口腔湿潤剤は、薬学的に認可されている水溶性高分子と、薬学的に認可されている多価アルコールと、水および／または人工唾液とを含有

25 する高分子組成物から構成されるものである。

上記の口腔湿潤剤によれば、口腔内の湿潤感を一定時間維持することができるので、口腔乾燥症に伴う諸症状を緩和することができる。

また、上記の水溶性高分子としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロー

ス等のセルロース系高分子が好適であり、これらは単独でも複数でも用いることができる。

また、上記の多価アルコールとしては、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールが好適であり、これらは単独でも複数でも用いることができる。

5 また、上記の水溶性高分子と多価アルコールのうち、カルボキシメチルセルロースナトリウムとグリセリンの組み合わせが特に好ましく用いられる。

また、水溶性高分子の配合割合は3～20重量%が好ましく、多価アルコールの配合割合は1～60重量%が好ましい。

10 また、上記の口腔湿潤剤を義歯に塗布して口腔内に装着することにより、義歯の安定化に加えて口腔内の湿潤感も持続させることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

15 本発明を実施するに当って使用される薬学的に認可されている水溶性高分子としては、水中に溶解したときに増粘作用を示したり、若しくは水で膨潤またはゲル化して粘着性を示すものであれば特に制限されない。かかる水溶性高分子としては、例えばアルギン酸ナトリウム、アラビアガム、カンテン、トラガントガム、カラギーナン、キサンタンガム、ゼラチン、プルラン、デキストラン等の天然系高分子、デキストリン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース等の半合成系高分子、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、マクロゴール等の合成系高分子などの水溶性高分子を挙げることができ、これらは単独でも複数でも使用することができる。本発明では、得られた物質の膨潤、ゲル化性能、チクソトロピー性、水への遅延溶解性、口腔粘膜への粘着性
20 などの点から、セルロース系の水溶性高分子が好ましく、その中でもエーテル化度が0.7～1.0の範囲にあるカルボキシメチルセルロースナトリウムが最も好ましい。

25 また、本発明における薬学的に認可されている多価アルコールとしては、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコールなどを

挙げることができ、これらは単独でも複数でも使用することができる。本発明では、水溶性高分子に対する柔軟性付与能、口腔内湿潤性能などの点から、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールが好ましく、中でもグリセリンは香味面、安全性面において特に好ましいものである。

5 本発明の口腔湿潤剤は、上記の水溶性高分子と多価アルコールを必須成分として、さらに水を加えることにより増粘若しくは膨潤またはゲル化して粘着性を示す水遅延溶解性の高分子組成物として構成される。また、かかる高分子組成物の配合量および配合割合は一般に任意であるが、口腔湿潤剤としての取扱い性を好適に維持する観点から、水溶性高分子が3～25重量%の範囲にあり、多価アルコールが1～60重量%の範囲にあることが好ましく、水溶性高分子が5～20重量%の範囲にあり、多価アルコールが1～60重量%の範囲にあることが更に好ましく、水溶性高分子が8～15重量%、多価アルコールが4～30重量%の範囲にあることが特に好ましい。

10 さらに、上記の高分子組成物に適度な柔軟性を付与するためには、水溶性高分子100重量部に対して、多価アルコール50～200重量部の配合比率とするのが好ましい。

また、本発明における高分子組成物を構成する溶剤としては、通常、水が用いられるが、より口腔内の湿潤状態が保たれて、機能の改善が得られる点においては、塩化カリウム、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、リン酸二カリウムなどの無機塩類を水に添加した製剤、いわゆる人工唾液を溶剤として用いるのが好ましい。すなわち、人工唾液の蒸気圧は水に比べて低下するので、人工唾液を含有した高分子組成物は、水分を持続して保持することができるので口腔内の湿潤状態が保持されやすくなる。

20 本発明の口腔湿潤剤は、上記構成成分を必須成分とするものであるが、これ以外にも薬学的に許容される範囲内で使用される防腐剤や着色剤、香料、さらには唾液分泌亢進薬などの各種薬剤を含有することができ、シート状、チューブ状、タブレット状など各種形態にて提供することが可能である。

25 本発明の口腔湿潤剤を用いた場合の口腔内の湿潤感は、高分子組成物中に保持された水分子を徐々に徐放する機能を付与することにより達成することができる。

かかる水分子の徐放機能は、高分子組成物を構成する水溶性高分子、多価アルコール、水および／または人工唾液の配合割合を変えることにより任意に制御することができ、湿潤感の持続時間としては、短時間用（１時間程度）から長時間用（１０時間以上）まで設定することができる。

- 5 また、本発明の口腔湿潤剤は、適量を義歯に塗布して口腔内に装着することにより、義歯の安定化に加えて口腔内の湿潤感も併せて有するという、新規な義歯用口腔湿潤剤として用いることができる。さらに、本発明の口腔湿潤剤を義歯用に適用する場合には、口腔湿潤剤を構成する水溶性高分子、多価アルコール及び溶剤の配合割合を適宜変更することにより、口腔湿潤剤に適度な柔軟性を付与したり、義歯への塗布性を改善したり、義歯の装着性を向上させることができるので、トータルの使用性を高めた義歯用口腔湿潤剤として好適に用いることができる。
- 10

以下、実施例にて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

15 〔実施例１～５、比較例１〕

第１表に示す各成分を加熱、攪拌、混合して透明に溶解させた後、冷却して口腔湿潤剤を作成した。配合量は重量％であり、組成全体で１００重量％となるようにした。尚、配合成分中の人工唾液は下記の組成にて調製したものを用了。また、比較例としては、酢酸ビニル樹脂からなる市販の入れ歯安定剤を用了。

20 （人工唾液組成）

塩化ナトリウム 84.4 mg

塩化カリウム 120.0 mg

塩化カルシウム 14.6 mg

塩化マグネシウム 5.2 mg

25 リン酸二カリウム 34.2 mg

精製水 残量（合計で１００gになる量）

（義歯用口腔湿潤剤としての評価）

実施例１～５及び比較例１で得られた口腔湿潤剤を１０名のパネラーを用いて評価した。すなわち、作成した口腔湿潤剤を義歯裏に塗布し、口腔内に装着して

下記の評価項目および評価基準に基づきその使用性の評価を行なった。

[口腔湿潤剤の柔軟性]

- : 適度な柔軟性を有する
- △ : 少し硬い又は少し軟らかい
- 5 × : 硬すぎる(脆い)又は軟らかすぎる

[義歯への塗布性]

- : 塗布し易い
- △ : 少し塗布しにくい
- × : 塗布が困難である

10 [義歯の装着性]

- : 装着し易い
- △ : 少し装着しにくい
- × : 装着が困難である

[義歯の安定化持続性]

- 15 ◎ : 10時間以上義歯の安定化が持続する
- : 数時間程度義歯の安定化が持続する
- △ : 1時間以上義歯の安定化が持続する
- × : 義歯の安定化は1時間以内である

[口腔内湿潤感持続性]

- 20 ◎ : 10時間以上口腔内の湿潤感が持続する
- : 数時間程度口腔内の湿潤感が持続する
- △ : 1時間以上口腔内の湿潤感が持続する
- × : 口腔内の湿潤感は1時間未満である

以上の結果を第1表に示す。尚、評価の結果は10名のパネラーの平均として

25 表わした。

第1表より、実施例1～5の口腔湿潤剤は、口腔内の湿潤感の持続性と義歯の安定化の持続性について優れた効果を発揮することが認められた。これに対して比較例1では、義歯の安定化の持続性については実施例1～5と同等の評価を受けたが、口腔内の湿潤感はまったく認められなかった。

また、実施例 1 及び 2 に用いた口腔湿潤剤は、適度な柔軟性を有し、義歯への塗布性や義歯の装着性が容易で、口腔内の湿潤感や義歯の安定化の効果も長時間持続するものであり、トータルの使用性、取扱い性に優れる口腔湿潤剤であると評価された。

5 〔実施例 6〕

口腔乾燥症疾患患者に対して実施例 1～5 の口腔湿潤剤を口腔内に塗布して、口腔乾燥症に伴う諸症状が緩和されるかどうかのパネラーテストを行なった。その結果、5 種類全ての口腔湿潤剤について、上述した口腔乾燥症に伴う症状が緩和されることが認められ、特に実施例 3 の口腔湿潤剤が、舌や口角の亀裂の緩和効果が大きく、また会話にも支障をきたさない等の優れた効果が認められた。10 以上の結果から、本発明による高分子組成物を口腔湿潤剤として用いる場合には、水溶性高分子の配合割合を少なくし、多価アルコールの配合割合を多くすることが効果的であると考えられる。

15 産業上の利用可能性

本発明における口腔湿潤剤は、口腔乾燥症に対する治療法、症状軽減法として、従来の人工唾液や含嗽剤などの一過性のものではなく、特に義歯を装着する口腔乾燥症の患者に対して、ある特定の成分、配合による水遅延溶解性の高分子物質を主成分とする口腔湿潤剤を入れ歯裏装剤として義歯に装着することにより、20 時間にわたって口腔内の湿潤性と義歯の安定性を保つことにより、その症状の緩和が図れるものである。

表1

成 分		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	比較例 1
使用性評価	カルボキシメチルセルロースナトリウム	10.0	15.0	3.0	25.0	15.0	* 酢酸ビニル樹脂からなる市販品
	濃グリセリン	5.0	10.0	20.0	10.0	2.0	
	バラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
	精製水	残量	—	—	—	—	
	人工唾液	—	残量	残量	残量	残量	
使用性評価	口腔湿潤削の柔軟性	○	○	△	△	△	△
	義歯への塗布性	○	○	○	△	○	△
	義歯の装着性	○	○	○	△	○	△
	義歯の安定化持続性	○	◎	△	◎	○	◎
	口腔内湿潤感持続性	○	◎	△	○	△	×

請求の範囲

1. 薬学的に認可されている水溶性高分子と、薬学的に認可されている多価アルコールと、水および／または人工唾液とを含有する高分子組成物からなる口腔湿潤剤。
5
2. 水溶性高分子がメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子より選ばれた一種以上である請求項 1 に記載の口腔湿潤剤。
3. 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールの群から選ばれた一種以上である請求項 1 に記載の口腔湿潤剤。
10
4. 水溶性高分子がカルボキシメチルセルロースナトリウムであり、多価アルコールがグリセリンである請求項 1 に記載の口腔湿潤剤。
5. 水溶性高分子の配合割合が 3 ～ 25 重量％の範囲にあり、多価アルコールの配合割合が 1 ～ 60 重量％の範囲にある請求項 1 から請求項 4 のいずれかに記載の口腔湿潤剤。
15
6. 薬学的に認可されている水溶性高分子と、薬学的に認可されている多価アルコールと、水および／または人工唾液とを含有する高分子組成物からなる義歯用口腔湿潤剤。
7. 水溶性高分子がメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子より選ばれた一種以上である請求項 6 に記載の義歯用口腔湿潤剤。
20
8. 多価アルコールがグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトールの群から選ばれた一種以上である請求項 6 に記載の義歯用口腔湿潤剤。
9. 水溶性高分子がカルボキシメチルセルロースナトリウムであり、多価アルコールがグリセリンである請求項 6 に記載の義歯用口腔湿潤剤。
25
10. 水溶性高分子の配合割合が 3 ～ 25 重量％の範囲にあり、多価アルコールの配合割合が 1 ～ 60 重量％の範囲にある請求項 6 から請求項 9 のいずれかに記載の義歯用口腔湿潤剤。